



Drgawki gorączkowe i ich związki z padaczką

Febrile seizures and their relationship to epilepsy

JANUSZ WENDORFF

Z Kliniki Neurologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

STRESZCZENIE. Wzajemne związki między drgawkami gorączkowymi a padaczką stanowią jedno z najbardziej istotnych i dyskusyjnych zagadnień współczesnej epileptologii. Drgawki gorączkowe należą do najczęstszych zaburzeń napadowych u dzieci. W latach dziewięćdziesiątych przybliżono niektóre elementy ich patogenetyki. W ostatnim okresie ustalono locus genowe odpowiedzialnych za nie mutacji, a także opisano zespoły charakteryzujące się wspólnym występowaniem drgawek gorączkowych i padaczki w rodzinach. Padaczka ujawnia się u 4–7% dzieci z drgawkami gorączkowymi, częściej złożonymi i długotrwałymi. Czynniki ryzyka jej wystąpienia wg badań autora są odmienne u dzieci z drgawkami prostymi i złożonymi. Padaczka częściowa występuje częściej u dzieci, które przebyły drgawki gorączkowe złożone, a zwłaszcza stan drgawkowy i wykazywały opóźnienie rozwoju psychoruchowego. W 8 przypadkach na 194 dzieci z drgawkami gorączkowymi złożonymi rozpoznano padaczkę częściową z płata skroniowego, w tym u 2 stwierdzono zmiany struktur hipokampa. Autor omawia informacje z piśmiennictwa wskazujące na związek między długotrwałymi drgawkami gorączkowymi, zanikiem hipokampa i padaczką skroniową. Przypadki tego rodzaju są wskazywane do leczenia operacyjnego i – wg piśmiennictwa – rokują szczególnie dobrze.

SUMMARY. Interrelations between febrile seizures and epilepsy are among crucial and most controversial issues in the contemporary epileptology. Febrile seizures belong to the most frequent paroxysmal disorders in children. In the 1990s some elements of their pathogenesis were explained. Genetic and environmental factors are considered to affect the onset of febrile seizures. The locus of the mutation responsible for febrile seizures was found in recent years and a few syndromes related to their concurrence with epilepsy in the family were described. Epilepsy is present in 4 to 7% children with febrile seizures, more often if the latter are complex and of long duration. The author's research findings indicate that in the case of simple febrile seizures risk factors are different than in complex ones. Partial epilepsy is more frequent in children with febrile seizures in history, particularly in those with the convulsive state and delayed psychomotor development. Among 194 patients studied, partial temporal epilepsy was diagnosed in 8 cases with complex febrile seizures. In that number in 2 cases hippocampal sclerosis was found. The author presents data indicating a connection between long-lasting febrile seizures, hippocampal atrophy and temporal epilepsy. In such cases surgical treatment is required and data from the literature suggest that the prognosis is particularly good.

Słowa kluczowe: drgawki gorączkowe / rokowanie / stwardnienie hipokampa / padaczka
Key words: febrile seizures / prognosis / hippocampal sclerosis / epilepsy

Drgawki gorączkowe należą do najczęstszych zaburzeń napadowych występujących u dzieci, dotyczą 3–4% populacji w wieku od 6 miesięcy do 5 lat. Na ich ujawnienie mają wpływ czynniki genetyczne i środowiskowe. W ostatnich latach określono kilka loci mutacji genowych odpowiedzialnych za drgawki

gorączkowe: 8q, 13–21, 20q i inne. Przyjmuje się, że dziedziczenie ma charakter heterogeniczny. Badania własne 5 rodzin, z których więcej niż 2 osobników z krewnych I stopnia ujawniło drgawki gorączkowe, nie potwierdziły obu wcześniej proponowanych miejsc mutacji genowej [16].

Wśród czynników środowiskowych najważniejszym jest szczególna podatność na częste infekcje gorączkowe. Definicja drgawek gorączkowych opiera się na kryteriach klinicznych i występowaniu napadów drgawkowych w ściśle określonym wieku rozwojowym w czasie wysokiej gorączki, powyżej 38°C, po wykluczeniu innych przyczyn, a zwłaszcza zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Sam napad drgawkowy nie różni się od napadu padaczkowego, ale przebyte wcześniej napadów nie prowokowanych gorączką wyklucza to rozpoznanie. Badania nad patogenizacją drgawek gorączkowych są intensywnie prowadzone w ostatnich 20 latach, a zwłaszcza w ostatniej dekadzie. Podkreśla się znaczenie zaburzeń na poziomie neurotransmiterów (rola glutaminianów i receptorów NMDA, a także niedojrzałości w zakresie układu GABA), układu argininy-wazopresyny w regulacji gorączki, a także mikrodysgenezy w obniżaniu progu drgawkowego. Podejrzewa się, że za drgawki gorączkowe odpowiedzialny jest szczególnie rodzaj infekcji wirusowej (HHV-6) i zaburzenia immunologiczne w zakresie odporności humoralnej i komórkowej. Potwierdzony jest odmienny sposób reakcji na czynniki zapalne, np. podwyższony poziom interleukiny 1, której rola pirogenna jest znana od wielu lat.

W populacyjnych badaniach własnych przeprowadzonych w 3 dzielnicach Łodzi w 1994 r. ok. 50% dzieci po wystąpieniu napadu drgawkowego wymagało hospitalizacji, 38% leczenia ambulatoryjnego, a 10% nie zgłaszało się do lekarza [17]. Zgodnie z przyjętymi obecnie zasadami leczenia drgawek gorączkowych powinno być ono ograniczone jedynie do leczenia samego napadu drgawkowego. Leczenie to ma na celu profilaktykę napadów długotrwałych i polega na podawaniu diazepamem doodbytniczo przez rodziców w przedłużającym się napadzie nawrotowym [20]. W 1994 r. dość znaczna część rodziców stosowała profilaktykę okresową w czasie gorączki, a tylko u 6% zalecano leczenie przeciwpadaczkowe [17].

Ta zmiana postępowania terapeutycznego u dzieci z drgawkami gorączkowymi wynika przede wszystkim z licznych badań potwierdzających korzystny naturalny przebieg drgawek gorączkowych i wskazujących ograniczoną skuteczność postępowania profilaktycznego. Tylko u 30–40% dzieci napady drgawek gorączkowych nawracają. Odmiennie niż w padaczce, wystąpienie kolejnego napadu nie zwiększa ryzyka kolejnych drgawek.

Ujawnienie się padaczki u dzieci z drgawkami gorączkowymi zawsze budziło zainteresowanie pediatrów i neurologów, a także obawy rodziców. Obecnie temat ten stanowi jeden z podstawowych problemów współczesnej epileptologii. Zainteresowanie wzajemnymi związkami między drgawkami gorączkowymi a padaczką wynika obecnie z nowych osiągnięć genetyki padaczki, a także rozwoju współczesnych metod obrazowania mózgu umożliwiającymi wykrycie stwardnienia hipokampa u osobników z oporną na leczenie padaczką skroniową, którzy w dzieciństwie przebyli drgawki gorączkowe. W badaniach dotyczących wzajemnych relacji między drgawkami gorączkowymi i padaczką można wyróżnić 3 okresy:

- w latach sześćdziesiątych-siedemdziesiątych zwracano uwagę, na podstawie analizy selekcyjnych grup pacjentów hospitalizowanych, na wysokie ryzyko występowania padaczki u dzieci z drgawkami gorączkowymi i proponowano leczenie przeciwpadaczkowe u dzieci z drgawkami gorączkowymi mające zmniejszyć to ryzyko,
- w okresie lat osiemdziesiątych i pierwszej połowie dekady lat dziewięćdziesiątych wykazano na podstawie niezależnych prac populacyjnych, że występowanie padaczki u dzieci z drgawkami gorączkowymi nie jest częste. Wyciągając wniosek z przeprowadzonych badań wskazujących, że drgawki gorączkowe nie powodują uszkodzenia mózgu, zmieniono pogląd na ich terapię. W tym okresie zaczęto wycofywać się z leczenia lekami przeciwpadaczkowymi. Nie podjęto próby wyjaśnienia, dlacze-

go odsetek osobników, u których po przebyciu drgawek gorączkowych ujawni się padaczka jest jednak większy wielokrotnie od ryzyka populacyjnego,

– okres lat dziewięćdziesiątych (trwający nadal) to czas poszukiwań wyjaśnienia istoty związku między drgawkami gorączkowymi i padaczką (badania genetyczne, doświadczalne, wykorzystujące nowe techniki obrazowe mózgu i in.).

W zależności od długości trwania okresu obserwacji większość badań określa odsetek padaczki u osobników, którzy przebyli drgawki gorączkowe na 2% do 7%. Jeżeli przyjmiemy, że częstość występowania padaczki u dzieci bez drgawek gorączkowych wynosi 0,5%, to osobnicy z drgawkami gorączkowymi wykazują 4–14 razy większe ryzyko jej ujawnienia. Wśród dzieci hospitalizowanych z powodu drgawek gorączkowych odsetek ten jest większy i wynosi 13–17%. Rozpatrując wyłącznie dzieci z drgawkami złożonymi, odsetek, u których ujawni się padaczka jest jeszcze wyższy i wynosi od 5,5% do 49%, w zależności głównie od liczby czynników ryzyka, którymi obarczone było dziecko z drgawkami gorączkowymi. Annegers i wsp. w badaniach populacyjnych obejmujących 687 dzieci z Minnesoty, które były obserwowane po pierwszym napadzie średnio przez okres 18 lat, określili wysokość tego ryzyka w zależności od liczby cech charakteryzujących złożone drgawki gorączkowe u dziecka [2]. Ryzyko wystąpienia padaczki u dziecka z drgawkami gorączkowymi wynosiło 6–8% w przypadku występowania jednej z wymienionych cech: czas powyżej 15 minut, ogniskowy charakter napadu, powtarzające się drgawki w czasie 24 godzin, natomiast 17–22% w przypadku dwóch cech i 49% – trzech [2].

Na częstość wystąpienia padaczki u dzieci z drgawkami gorączkowymi najbardziej znacząco wpływa czas trwania napadu drgawek gorączkowych, zwłaszcza występowanie stanów drgawkowych. W badaniach własnych [1997], wśród 194 dzieci z drgawkami gorączkowymi złożonymi padaczka wystąpiła u 11% dzieci, podczas gdy w grupie dzieci

ze stanami drgawkowymi u 28% [17]. Na podobną zależność wskazuje również Verity i wsp. [1993], którzy stwierdzili padaczkę u 21% dzieci ze stanami drgawkowymi, a u 7% wśród ogółu dzieci z drgawkami gorączkowymi złożonymi [18].

Od wielu lat rozpatrywano szereg czynników tzw. ryzyka wystąpienia padaczki u dzieci z drgawkami gorączkowymi.

Wendorff [1997] przeanalizował je w zależności od rodzaju drgawek gorączkowych osobno u dzieci z drgawkami prostymi i złożonymi wychodząc z założenia o pewnej odmienności tych czynników w obu grupach i przydatności tak dokonanej oceny dla pediatrów i neurologów obserwujących dzieci z drgawkami gorączkowymi po pierwszym napadzie drgawkowym. Czynnikiem ryzyka wystąpienia padaczki do 10 roku życia u dzieci z drgawkami prostymi okazało się jedynie występowanie padaczki w rodzinie i obciążenia z okresu okołoporodowego. Szereg jednak współczesnych autorów uważa, że w ujawnieniu się padaczki w drgawkach gorączkowych istotne jest tylko obciążenie rodzinne padaczką i ewentualnie wczesny wiek wystąpienia drgawek gorączkowych (poniżej 13 miesiąca) [11, 12].

Odmienne kształtują się czynniki ryzyka występowania padaczki u dzieci z drgawkami gorączkowymi złożonymi. Należą do nich: występowanie stanów drgawkowych, opóźnienie psychoruchowe i wczesny wiek wystąpienia pierwszego napadu [17]. Obecnie, w większości krajów, po wprowadzeniu nowoczesnego leczenia napadów drgawkowych przy pomocy diazepamu oraz w związku z postępowaniem leczenia chorób infekcyjnych, napady długotrwałych drgawek gorączkowych występują rzadziej, a następstwa ich są mniejsze niż poprzednio, ale również istotne, jak wykazują współczesne badania angielskie i holenderskie [5, 18]. Jak wykazały badania Verity i wsp. [1992] u dzieci z prawidłowym rozwojem psychoruchowym i długotrwałymi drgawkami gorączkowymi na ogół nie stwierdza się różnicy w liczbie przypadków z padaczką w porównaniu do

ogólnej populacji dzieci z drgawkami gorączkowymi [18]. Badania własne potwierdziły wpływ długotrwałych stanów drgawkowych na rozwój padaczki u dzieci z drgawkami złożonymi oraz opóźnionymi psychoruchowo wskazując, że te dwa czynniki częściowo wpływają na siebie, ale w analizie wieloczynnikowej wykazują wartość samodzielną [17]. Wpływ wczesnego wieku ujawnienia się pierwszego napadu drgawek gorączkowych na rozwój padaczki nie jest oceniany jednoznacznie. Własne badania wykazały jego stosunkowo małe znaczenie w ujawnieniu się padaczki i to wyłącznie u dzieci z drgawkami gorączkowymi złożonymi.

Dyskutowanym również od wielu lat problemem jest *rodzaj padaczki występującej częściej u dzieci z drgawkami gorączkowymi: padaczka uogólniona czy padaczka częściowa*. Zagadnienie to ma duże znaczenie praktyczne i pogląd pediatrów, neurologów i neurochirurgów na ten temat różni się dość znacznie, głównie ze względu na odmienny punkt widzenia wynikający z analizy materiału o odmiennych kryteriach doboru. Pediatrzy i neurologi dziecięcy analizują głównie materiał kliniczny dzieci z drgawkami gorączkowymi, natomiast neurochirurdzy – materiał wyselekcjonowanych chorych z padaczką skroniową, którzy przebyli w dzieciństwie drgawki gorączkowe. Badania dzieci łódzkich wykazują, że u połowy obserwowanych dzieci, u których wystąpiła padaczka, mieściła się ona w obrazie padaczki samoistnej lub skrytopochodnej, a w połowie objawowej. W 40% przypadków była to padaczka uogólniona, 56% – częściowa, 4% – nieokreślona [17]. Badania Camfielda i wsp. [1994] oceniające metodą retrospektywną związku między padaczką a drgawkami gorączkowymi wykazują w poszczególnych rodzajach padaczek (idiopatyczna, skrytopochodna, objawowa) również podobne odsetki chorych z drgawkami gorączkowymi [4]. Badania Rocca i wsp. wskazują, że zbliżony odsetek chorych dorosłych z różnymi rodzajami napadów padaczkowych i padaczek miał w dzieciństwie

drgawki gorączkowe [12]. Wspólne występowanie niektórych tzw. idiopatycznych zespołów padaczkowych i drgawek gorączkowych jest częstsze niż wynikać by mogło to z danych epidemiologicznych w populacji chorych na padaczkę. Specjalną podgrupę dzieci z drgawkami gorączkowymi stanowią te z nich, u których stwierdzono tzw. rolandyczne iglice. Grupa ta charakteryzuje się stosunkowo częstym występowaniem w przyszłości padaczki rolandycznej.

Obok padaczki rolandycznej do zespołów padaczkowych, stosunkowo często poprzedzonych drgawkami gorączkowymi, zalicza się również padaczkę z napadami nieświadomości. Wspólne występowanie padaczki i drgawek gorączkowych okazuje się w tym zespole częstsze w grupie, w której napady nieświadomości są poprzedzone napadami toniczno-klonicznymi. Wśród członków rodzin z padaczką rolandyczną, padaczkami mioklonicznymi (łagodną i ciężką), a także padaczką samoistną z napadami nieświadomości, drgawki gorączkowe występują znacznie częściej niż w ogólnej populacji, dochodząc do 10–25%.

Dane na temat wspólnego występowania drgawek gorączkowych i padaczki uzyskują uzasadnienie w nowych odkryciach genetycznych – Sceffer i Berkovic [1997], Wallace i wsp. [1998] [13, 14]. Autorzy ci opisali zespół genetyczny związany z mutacją genu podjednostki beta 1 kanału sodowego zlokalizowaną w 19 chromosomie, w którym u wielu członków rodzin występowały zarówno drgawki gorączkowe, jak i padaczki samoistne uogólnione lub też drgawki gorączkowe i padaczka u tych samych osobników. Uważa się obecnie, że częstość występowania zespołu „padaczka z napadami uogólnionymi, drgawki gorączkowe plus” jest znacznie wyższa niż wskazują na to dotychczasowe badania genetyczne.

Czy rodzaj padaczki, jaka może ujawnić się u dzieci z drgawkami gorączkowymi, zależy od ich rodzaju? Związki między przebiegiem drgawek gorączkowych (w tym głównie długotrwałych) a wystąpieniem padaczki

z napadami częściowymi złożonymi były dyskutowane od wielu lat, ale nadal pozostają zagadnieniem kontrowersyjnym. Opracowania z oddziałów neurochirurgicznych oraz niektórych ośrodków zajmujących się leczeniem padaczki wskazywały, że od 9% do 50% dzieci z opornymi na leczenie napadami częściowymi złożonymi przebyło drgawki gorączkowe. Prace populacyjne wykonane w końcu lat siedemdziesiątych i w latach osiemdziesiątych wskazywały natomiast na fakt, że złożone, a nawet długotrwałe napady gorączkowe, rzadko zapowiadają ujawnienie się padaczki z napadami częściowymi złożonymi. Różnice te wynikają z odmiennych metod oceny materiału poddawanego analizie. Wieloletnie badania prowadzone od wystąpienia pierwszego napadu drgawek gorączkowych umożliwiają uzyskanie danych wskazujących na rzeczywiste stosunki liczbowe między rodzajem drgawek gorączkowych oraz ich cechami a typem padaczki, która ujawniła się u niektórych dzieci w okresie obserwacji. Prowadzone w ostatnim 10-leciu badania dotyczące populacji dzieci z drgawkami gorączkowymi rozpatrują na nowo związki między drgawkami gorączkowymi a napadami częściowymi złożonymi. Zwracają uwagę, że napady długotrwałych, ogniskowych i powtarzających się drgawek gorączkowych stanowią czynniki ryzyka wystąpienia padaczki z napadami częściowymi złożonymi, zwłaszcza u dzieci, u których zachodzi podejrzenie wcześniejszego uszkodzenia układu nerwowego. Badania dzieci łódzkich wskazują na znamienny związek czasu trwania napadu drgawkowego i opóźnienia neurorozwojowego w okresie pierwszego napadu drgawek gorączkowych z ujawnieniem się padaczki z napadami częściowymi złożonymi [17]. Wśród 28 dzieci z drgawkami trwającymi ponad 30 minut padaczka częściowa wystąpiła u 5 dzieci, podczas gdy wśród 372 z napadem krótszym tylko u 12 ($p < 0,01$) [17].

U pewnej grupy chorych z długotrwałymi i ogniskowymi drgawkami gorączkowymi

i padaczką skroniową stwierdzić można *stwardnienie hipokampa*. Liczba przypadków padaczki skroniowej ze stwardnieniem hipokampa zależy głównie od doboru materiału oraz wieku analizowanej grupy chorych. Stosunkowo często spotykano stwardnienie hipokampa u pacjentów dorosłych poddanych operacyjnemu leczeniu padaczki skroniowej z powodu jej lekooporności. Pierwszy na ten związek zwrócił uwagę Falconer [1971]. Operując 200 pacjentów z padaczką skroniową stwierdził on stwardnienie hipokampa u 85% pacjentów, którzy przebyli długotrwałe drgawki gorączkowe [6]. Stwardnienie hipokampa charakteryzuje się ubytkiem neuronów i gliozą w niektórych regionach hipokampa dotyczących głównie odcinków CA-1 i CA-3.

Falconer i Taylor wprowadzili nazwę „stwardnienie przyśrodkowe skroniowe” [6], które stanowi często patologiczny substrat padaczki przyśrodkowej części płata skroniowego. Stwierdzono, że u większości chorych na padaczkę skroniową najbardziej istotnym czynnikiem korelującym z wykryciem stwardnienia hipokampa jest przebycie długotrwałych drgawek gorączkowych. Przebycie drgawek gorączkowych u chorych z padaczką skroniową jest częstsze przy jednostronnym stwardnieniu hipokampa. Rzadziej spotyka się drgawki gorączkowe w wywiadach u chorych z padaczką skroniową i obustronnym stwardnieniem hipokampa [8]. Nadal nie ma jednoznacznej odpowiedzi, czy stwardnienie przyśrodkowe skroniowe jest następstwem czy przyczyną długotrwałych drgawek gorączkowych i padaczki skroniowej. Kuks i wsp. podsumował ten problem w formie trzech hipotez:

1. Stwardnienie hipokampa jest zmianą wrodzoną i usposabia do długotrwałych drgawek i padaczki skroniowej.
2. Stwardnienie hipokampa w jego przedniej części jest zmianą wrodzoną predysponującą do występowania drgawek gorączkowych, które prowadzą do rozlanego

zaniku hipokampa i następnie padaczki skroniowej.

3. Długotrwałe jednostronne drgawki gorączkowe są przyczyną wystąpienia stwardnienia hipokampa i następnie padaczki skroniowej [9].

Dotychczasowe badania wykazały, że stwardnienie hipokampa stwierdzamy w padaczce skroniowej z różną patologią, m.in. także u dzieci, które przebyły drgawki długotrwałe w szczególnym okresie rozwojowym (od 3–6 miesiąca do końca 4 roku życia). We wczesnym wieku rozwojowym najczęstszym rodzajem drgawek występujących u dzieci są właśnie drgawki gorączkowe. W okresie tym stwierdza się szczególną podatność hipokampa na cytotoksyczne działanie uwalniających się w czasie napadu drgawkowego glutaminianów i asparaginianów. Region Sommera w hipokampie jest szczególnie wrażliwy na uszkodzenie ze względu na fakt, że w tej okolicy stwierdza się największą gęstość receptorów glutaminowych. Aktywność receptorów glutaminowych wyraźnie zmniejsza się w regionach objętych stwardnieniem. Niektóre aminokwasy pobudzające wykazują większą neurostatyczność w mózgu niedojrzałym niż w dojrzałym. Mechanizmy odpowiedzialne za tworzenie się stwardnienia hipokampa na skutek neurotoksycznego działania glutaminianów na neurony piramidowe w hipokampie w różnym wieku pod wpływem długotrwałych drgawek nie są poznane do końca. Podejrzewa się na przykład, że szczególna podatność neuronów hipokampa do uszkodzeń podrgawkowych jest zależna od nieobecności proteiny wiążącej wapń i zobojętniającej wpływ napływających wolnych jonów Ca do komórki [7]. Istotne znaczenie ma także zwiększone zapotrzebowanie na energię skutkujące obniżeniem ATP w neuronach. Fakt ten wpływa hamująco na zależną od ATP pompę usuwającą jony wapnia przez błonę komórkową zwiększając w ten sposób ich nagromadzenie się w komórce. Szereg badań

przemawia za tym, że proces uszkodzenia podrgawkowego w mózgu mogącego prowadzić do śmierci komórek ma podłoże genetyczne [7]. W ostatnim okresie (1999) przedstawiane są wyniki badań potwierdzające wpływ długotrwałych stanów drgawkowych na uszkodzenie struktur hipokampa, mogące w przyszłości być odpowiedzialne za wystąpienie padaczki skroniowej. W 1999 r. badacze kanadyjscy przedstawili pierwsze wyniki seryjnie wykonanych badań RM u dzieci po przebytych długotrwałych drgawkach gorączkowych [19]. Badania były wykonywane co 3 miesiące i wykazały istotnie zmniejszenie objętości hipokampa zgodne ze stroną ogniskowych drgawek w porównaniu do grupy kontrolnej. Są to jednak badania wstępne dotyczące bardzo niewielkiej grupy dzieci z drgawkami gorączkowymi. Obecnie doświadczenia wskazują, że z hipotez przedstawionych przez Kuksa i wsp. zyskuje coraz większe poparcie trzecia z nich, stwierdzająca, że długotrwałe drgawki gorączkowe są przyczyną wystąpienia, prawdopodobnie u podatnych genetycznie osobników, stwardnienia hipokampa i w przyszłości padaczki skroniowej. Za takim twierdzeniem przemawiałyby informacje wskazujące na bardzo częste rodzinne występowanie drgawek gorączkowych i padaczki wśród probandów z zanikiem przedniej części hipokampa.

Nadal nie jest jasne, czy stwardnienie hipokampa u dzieci z drgawkami gorączkowymi jest zmianą stwierdzaną często, czy tylko wyjątkowo. W początkach lat dziewięćdziesiątych stwardnienie hipokampa u dzieci operowanych z powodu padaczki skroniowej stwierdzano stosunkowo rzadko. Na podstawie badań przy pomocy rezonansu magnetycznego uważano, że jest to zmiana spotykana u dzieci wyjątkowo. W latach dziewięćdziesiątych zwiększyła się jednak znacznie liczba dzieci operowanych z powodu padaczki skroniowej, udoskonalili się również metody rezonansu magnetycznego. Harvey i wsp. [1995] wśród 53 przygotowywanych do leczenia operacyjnego dzieci (średni wiek 11,4 lat) u 57% z nich

znalazł stwardnienie hipokampa [8]. Autorzy ci uważają, że stwardnienie hipokampa jest u dzieci z padaczką skroniową rzadziej rozpoznawane niż faktycznie występuje. Fakt ten wynikać może z braku dostatecznie czulej metody badań przy pomocy rezonansu magnetycznego oraz często nieodpowiedniego przygotowania wycinków do badania neuropatologicznego u dzieci operowanych. Na podstawie wyżej cytowanych badań u dzieci, wielu autorów uważa, że częstość występowania stwardnienia hipokampa jest zbliżona do częstości spotykanej u dorosłych z padaczką skroniową. Badania te wskazują wyraźnie, że stwardnienie hipokampa jest przyczyną, a nie konsekwencją padaczki skroniowej. Za takim wnioskiem przemawia również fakt, że wystąpienie stwardnienia hipokampa nie zależy od czasu trwania padaczki, jak i od częstości napadów padaczkowych, ale od czasu trwania drgawek gorączkowych i wieku dziecka, w którym wystąpiły drgawki gorączkowe. Z drugiej jednak strony z nielicznych jak dotąd prac prospektywnych u dzieci z drgawkami gorączkowymi długotrwałymi i ogniskowymi, którym wykonano badanie rezonansu magnetycznego, a które w przyszłości rozwinęły padaczkę skroniową, wynika, że zarówno padaczka skroniowa, jak i stwardnienie hipokampa rozwijają się stosunkowo rzadko. We własnych badaniach 28 dzieci, które przebyły długotrwałe drgawki gorączkowe, stwardnienie hipokampa stwierdzono u dwojga, u których do 10 roku życia rozpoznano padaczkę skroniową [17]. Oba te przypadki dotyczyły dzieci z przebytymi drgawkami gorączkowymi połowicznymi trwającymi ponad 1 godzinę z pierwszym napadem w 6 i 8 miesiącu życia, u których już w tym okresie stwierdzano opóźnienie rozwoju psychoruchowego o więcej niż 2 miesiące. U jednego z nich było rodzinne obciążenie drgawkami gorączkowymi i padaczką, a u obojga obciążenia z okresu okołoporodowego (Apgar < 5, masa urodzeniowa < 2500 g). Wyniki tych badań pomimo, iż dotyczą niewielkiej grupy

sugerują, że oprócz długości trwania drgawek i wieku ich wystąpienia również inne czynniki wpływają na rozwój stwardnienia hipokampa i pojawienie się w przyszłości padaczki (czynniki genetyczne?, uszkodzenie przed wystąpieniem pierwszego napadu drgawek gorączkowych?). Niektórzy podejrzewają, że pierwotne zmiany dysgenetyczne współuczestniczą w powstaniu stwardnienia hipokampa u dzieci, które przebyły długotrwałe drgawki gorączkowe. Prawdopodobna ocena wpływu dodatkowych czynników wpływających na wystąpienie stwardnienia hipokampa i padaczki skroniowej u dzieci z drgawkami gorączkowymi długotrwałymi i ogniskowymi wymaga dalszych badań prospektywnych na dużym materiale z przeprowadzeniem seryjnej oceny struktur hipokampa. Zagadnienia te stanowią obecnie przedmiot badań w wielu ośrodkach.

Zagadnienie *wpływu przebycia drgawek gorączkowych na przebieg padaczki skroniowej* również nie jest dostatecznie poznane. Porównując częstość występowania napadów padaczkowych u pacjentów ze stwardnieniem hipokampa w przebiegu padaczki skroniowej poprzedzonej drgawkami gorączkowymi z częstością w przypadkach o innej patologii (po zapaleniu mózgu, zaburzeniach dysplastycznych czy guzach mózgu) nie znajdowano istotnej różnicy [3]. We własnym materiale dzieci z długotrwałymi drgawkami gorączkowymi w większości przebieg padaczki nie był korzystny. Napady częściowe złożone u większości dzieci, które przebyły drgawki gorączkowe trudno poddawały się leczeniu – u 6 na 8 stwierdzono lekooporność na stosowane leki, u dwojga z nich stwierdzono jednostronnie stwardnienie hipokampa [17]. Uważa się, że efekt operacyjnego leczenia tego rodzaju przypadków jest szczególnie korzystny. Kuźniecky i wsp. stwierdzili u 86% operowanych beznapadowy przebieg po operacji dzieci z długotrwałymi ogniskowymi drgawkami gorączkowymi i obecnością stwardnienia hipokampa, a tylko u 56% w grupie bez tej patologii [10]. Tak więc przypadki padaczki przyśrodkowej części płata

skroniowego, w których stwierdzono stwardnienie hipokampa związane z długotrwałymi ogniskowymi drgawkami gorączkowymi są wskazaniem do leczenia operacyjnego, gdyż wyniki takiego leczenia są szczególnie pomyślne.

PODSUMOWANIE

1. Podsumowując współczesną wiedzę na temat drgawek gorączkowych należałoby podkreślić, że są one schorzeniem uwarunkowanym heterogenetycznie. Czynniki środowiskowe mają związek z ich ujawnieniem, ale dokładna ich rola jest nadal niejasna. Podobnie poznane są tylko fragmentarycznie mechanizmy patogenetyczne prowadzące do wystąpienia drgawek gorączkowych.
2. Rokowanie w przeważającej większości drgawek gorączkowych jest pomyślne, a współczesne leczenie polega na podawaniu doraźnym benzodiazepin w przedłużających się napadach, zrezygnowano natomiast z tzw. profilaktycznego podawania leków przeciwdrgawkowych w czasie gorączki.
3. Współwystępowanie drgawek gorączkowych i padaczki można stwierdzić u 2–7% chorych.
4. Czynniki ryzyka ujawnienia się padaczki wykazują pewne odmienności w przypadku drgawek gorączkowych prostych i złożonych. Czy przyczyny ujawnienia się padaczki u chorych, którzy przebyli drgawki gorączkowe są w większości natury genetycznej, jak sugerować mogą ostatnie badania nad rodzinnym występowaniem obu schorzeń (padaczka, drgawki gorączkowe plus) nadal nie jest ostatecznie udowodnione. Padaczka, w tym padaczka częściowa, ujawnia się częściej u dzieci z drgawkami gorączkowymi złożonymi niż prostymi (11%, 4% we własnym materiale) i częściej u dzieci z drgawkami długotrwałymi niż trwającymi krócej niż 30 minut ($p < 0,01$ we własnym materiale).

5. Współczesne badania coraz częściej potwierdzają hipotezę, że długotrwałe, ogniskowe drgawki mogą prowadzić do zaniku hipokampa i rozwoju padaczki skroniowej. Przypadki te nadal niezmiernie rzadko stwierdza się wśród prospektywnie obserwowanych dzieci. Terapią z wyboru w tego rodzaju padaczce odpornej na leki przeciwpadaczkowe jest leczenie operacyjne, które daje korzystne wyniki.
6. Choć w części poznane, wzajemne związki między drgawkami gorączkowymi i padaczką są wciąż dyskusyjne i wymagają dalszych badań.

PIŚMIENNICTWO

1. Al-Essia Y, Al-Omir A, Al-Herbish i wsp.: Antecedents and outcome of simple and complex febrile convulsions. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1992, 14, 1085–1096.
2. Annegers JF, Hauser WA, Shirt SB i wsp.: Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *NEJM* 1987, 316, 493–498.
3. Babb TL, Lieb JP, Brown WJ: Distribution of pyramidal cell density and hyperexcitability in epileptic human hippocampal formation. *1984*, 25, 721–728.
4. Camfield P, Camfield C, Gordon K i wsp.: What types of epilepsy are preceded by febrile seizures? A population based study of children. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1994, 36, 887–892.
5. Esch A, Ramal IR, Steensel-Moll MA i wsp.: Outcome after febrile status epilepticus. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1996, 38, 19–24.
6. Falconer MA: Mesial temporal (Ammon's horn) sclerosis as a common case of epilepsy. Etiology, treatment and prevention. *Lancet* 1974, 2, 767–770.
7. Gall C, Lutterborn J, Isackson P i wsp.: Seizure, neuropeptide regulation and m-RNA expression in hippocampus. *Prog. Brain Res.* 1990, 83, 371–390.
8. Harvey SA, Grattan-Smith, Desmond PM: Febrile seizures and hippocampal sclerosis. Frequent and related findings in intractable temporal lobe epilepsy in children. *Ped. Neurol.* 1995, 12, 201–206.
9. Kuks JBM, Cook MJ, Fish DR i wsp.: Hippocampal sclerosis in epilepsy and childhood febrile seizures. *Lancet* 1993, 342, 1391–1394.

10. Kuzniecky R, Burgard S, Faught E i wsp.: Preventive value of magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy surgery. *Arch. Neurol.* 1993, 50, 65–69.
11. Monetti V, Granieri E, Casseta J i wsp.: Risk factor for idiopathic generalized seizures: a population – based, case control study in Coppro, Italy. *Epilepsia* 1995, 3, 224–229.
12. Rocca WA, Sharbrough FW, Hauser WA i wsp.: Risk for generalized tonic clonic seizures: a population based case control study in Rochester, Minnesota. *Neurology* 1987, 37, 1315–1322.
13. Sceffer IE, Bercovic SF: Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a genetic disorder with heterogenous clinical phenotype. *Brain* 1997, 120, 479–490.
14. Wallace RM, Wang DW i wsp.: Febrile seizures and generalized epilepsy associated with mutation Na⁺ channel β subunit gene SCN 1 B. *Nature Genet.* 1998, 19, 336–370.
15. Wallace S: Spontaneous fits after convulsions with fever. *Arch. Dis. Child.* 1977, 52, 192–196.
16. Wendorff J, Piotrowicz M: Rodzinne występowanie drgawek gorączkowych i jego wpływ na rokowanie. *Epileptologia* 1999, 7, supl. 1, 98–99.
17. Wendorff J: Kompleksowa ocena rokowania u dzieci z drgawkami gorączkowymi. *Neurol. Dziec.* 1997, supl. 3, 1–206.
18. Verity CM, Ross EM, Golding J: Outcome of childhood status epilepticus and length febrile convulsions: findings of national cohort study. *BMJ* 1992, 225–228.
19. Yong-Hing C, Wirrel NL, Yager J i wsp.: Prolonged seizures in children: preliminary serial hippocampal volume changes seen on MRI. *Epilepsia* 1999, 40, supl. 2, 245.
20. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych dotyczące postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u dzieci z drgawkami gorączkowymi. *Neurol. Dziec.* 1997, 6, 95–100.

*Adres: Doc. Janusz Wendorff, Klinika Neurologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki,
ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź*